à Mr Bouis
agrégé de l'école de Pharmacie
hommage de son élève tout dévoué
A Petit

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

SUR LA MORPHINE
ET LES PRÉPARATIONS D'OPIUM.

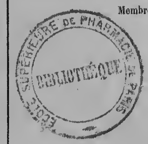
THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
le 12 juillet 1862,

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE,

PAR **ÉTIENNE-ARTHUR PETIT,**
Né à Issoudun (Indre),

Licencié ès sciences,
Médaille d'argent de l'École de Pharmacie (1859), et des hôpitaux civils de Paris (1860),
Grand prix (médaille d'or) de l'École de Pharmacie de Paris (1861),
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.



PARIS.
E. THUNOT ET Ce, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE,
RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON.

1862



ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS.

SUR LA MORPHINE
ET LES PRÉPARATIONS D'OPIUM.

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS,
le 12 juillet 1862,

POUR OBTENIR LE TITRE DE PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE,

PAR ÉTIENNE-ARTHUR PETIT,
Né à Issoudun (Indre),

Licencié ès sciences,
Médaille d'argent de l'École de Pharmacie (1859), et des hôpitaux civils de Paris (1860),
Grand prix (médaille d'or) de l'École de Pharmacie de Paris (1861),
Membre de la Société d'émulation pour les sciences pharmaceutiques.

PARIS.
E. THUNOT ET Ce, IMPRIMEURS DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE,
RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON.

1862

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Guibourt, Secrétaire, Agent comptable.
Chatin, Professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M. Caventou.

PROFESSEURS.

MM. Bussy	Chimie inorganique
Berthelot	Chimie organique.
Lecanu.	Pharmacie.
Chevallier.	Pharmacie.
Guibourt.	Histoire naturelle des médicaments.
Chatin.	Botanique.
Valenciennes.	Zoologie.
Gaultier de Claubry.	Toxicologie.
Buignet.	Physique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. Moquin-Tandon.
Regnault.

AGRÉGÉS.

MM. L. Figuier.
Reveil.
Lutz.
L. Soubeiran.

MM. Riche.
Bouis.
Grassi.

Nota. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE.

A MON PÈRE.

A MA FAMILLE.

A MM. BUJEARD ET MAYET

qui m'ont guidé au début de ma carrière pharmaceutique.

A M. CHEVALLIER

pour ses bons conseils lorsque j'étais son chef de laboratoire.

A M. BERTHELOT

pour la bienveillance dont il m'a donné tant de preuves.

Je prie MM. CHATIN, LECONTE, FORDOZ, MORIN,
LUTZ et REVEIL,
Pharmaciens en chef des hôpitaux,

et MM. TROUSSEAU et DEMARQUAY,
mes chefs de service dans les hôpitaux,

de recevoir ici un faible témoignage de ma reconnaissance.

A MES AMIS DE L'HOPITAL DE LOURCINE,
V. ORILLARD et A. VALSER.

A. PETIT.

Je divise ce travail en trois parties :

La première sera consacrée à la recherche de la morphine dans les cas d'empoisonnement et à quelques détails sur les réactions de cet alcaloïde.

Dans la deuxième, je dirai quelques mots des divers moyens employés pour doser la morphine dans l'opium et ses préparations pharmaceutiques.

La troisième comprendra des expériences faites sur le laudanum de Sydenham et des considérations générales sur les préparations d'opium.

Le sujet était difficile, et je sens que je dois réclamer toute la bienveillance de mes juges, trop heureux si j'ai pu ajouter quelques faits à l'histoire d'un corps étudié par les savants les plus distingués.

PREMIÈRE PARTIE.





TOXICOLOGIE DE LA MORPHINE.

Recherche de la morphine dans les cas d'empoisonnement.

Un grand nombre de procédés ont été indiqués pour la recherche de la morphine dans les cas d'empoisonnement, mais tous présentent des causes d'erreur ou des imperfections plus ou moins grandes.

Celui de M. Christison sépare incomplétement la matière animale. Il se sert d'acétate de plomb, ce qui introduit un métal toxique dans les matières de l'empoisonnement.

Pour décolorer les dernières liqueurs sur lesquelles on doit essayer les réactions, il conseille l'emploi du charbon, ce qui présente de graves inconvénients; car tous les chimistes sont d'accord sur ce point « que le « charbon peut retenir une certaine quantité d'alcaloïde. »

M. Devergie précipite les matières animales en ajoutant du nitrate d'argent et faisant passer un courant d'acide sulfhydrique qui précipite l'argent.

Les mêmes reproches lui sont donc applicables. Le procédé de M. Lassaigne se rapproche davantage de celui de Stass, mais, comme il le dit lui-même, les liqueurs alcooliques sont souvent colorées, et il décolore par l'acétate de plomb.

M. Dublanc se sert de la solubilité du tannate de morphine dans l'alcool et précipite le tannin au moyen de la gélatine, tandis que la morphine reste en solution. Mais ces liqueurs doivent contenir des traces de gélatine qui gêneraient beaucoup lorsqu'il s'agirait d'employer les réactifs; d'ailleurs, d'après M. Dumas, une solution de gélatine précipite incomplétement le tannin de ses solutions et le liquide filtré colore fortement les sels de fer au maximum. Il faut, pour enlever tout le tannin, le mettre en con-

tact avec un morceau de peau dépilée par la chaux et telle qu'on l'introduit dans les fosses. M. Pelouze, qui a indiqué ce moyen, ajoute que quelques heures suffisent pour absorber le tannin et pour que les liqueurs ne se colorent plus en noir par les sels de fer au maximum.

J'ai employé avec succès le protoxyde de plomb récemment précipité, qui enlève tout le tannin et donne la morphine à l'état isolé.

Aucun de ces procédés ne vaut celui de Stass, qui m'a toujours réussi en prenant les précautions que j'indiquerai. Il présente le grand avantage de ne pas altérer les matières suspectes (avec lesquelles on pourra continuer d'autres recherches, si l'on ne trouve aucun alcaloïde), et de ne pas introduire de métal étranger.

Il est fondé sur ce que les sels acides d'alcaloïdes sont en même temps solubles dans l'eau et dans l'alcool, et sur ce que les alcaloïdes contenus dans un liquide et maintenus à l'état de liberté et de solution peuvent être enlevés par l'éther quand ce dernier est en quantité suffisante.

La première propriété sert à isoler la morphine à l'état de sel; on traite par de l'alcool pur et le plus concentré possible, acidulé par de l'acide tartrique, les substances dans lesquelles on veut rechercher la morphine; on chauffe à 70 ou 75 degrés et l'on filtre; mais là nous trouvons une difficulté; souvent la filtration est lente, pour ne pas dire impossible, et c'est la partie du procédé opératoire qui m'a semblé la plus difficile. Il faut jeter les matières sur un linge, passer avec expression et, afin que les matières grasses ne s'opposent pas à la filtration, mouiller le filtre avant d'y jeter les liqueurs.

Quand on a traité successivement le produit d'évaporation des premières liqueurs alcooliques par l'eau et par l'alcool, on a une solution à peine colorée, et de laquelle on peut extraire la morphine.

Dans ces derniers temps, on a critiqué le procédé de Stass en affirmant que la morphine était insoluble dans l'éther. Les expériences que je vais rapporter prouveront que la morphine est en effet peu soluble dans l'éther, mais qu'elle l'est assez pour les essais toxicologiques. Toutes mes expériences ont été faites avec l'éther du commerce (marquant 59 ou 60 degrés au pèse-éther), qui m'a donné d'excellents résultats. Mais pour répondre aux objections qu'on pourrait me faire, j'ai ensuite opéré avec de l'éther anhydre.

En faisant comme Stass l'indique, on sature d'abord les liqueurs acides par le bicarbonate de potasse ou de soude; l'acide carbonique, mis en liberté, maintient la morphine en solution, et c'est alors qu'elle se trouve dans les conditions voulues pour être facilement dissoute par l'éther.

Si l'on emploie la potasse ou l'ammoniaque, il est indispensable de prendre certaines précautions.

Influence d'un excès de réactif.

Si l'on ajoute un excès de potasse, la morphine ne passe pas dans l'éther; elle est retenue par la potasse qui, comme on le sait, la dissout facilement.

L'ammoniaque présente le même inconvénient; cependant il en faut une plus grande quantité, et dans le cas où il y aurait peu de morphine, on ne pourrait la retrouver.

En ajoutant, au contraire, de l'ammoniaque jusqu'à réaction légèrement alcaline, on obtient par l'évaporation de l'éther un résidu de morphine relativement abondant et avec lequel il est facile de rendre manifestes les réactions de cet alcaloïde.

Ces expériences, répétées un grand nombre de fois et toujours avec les mêmes résultats, permettent de conclure qu'un excès de potasse ou d'ammoniaque s'oppose à ce que l'éther enlève la morphine à l'eau qui la contient.

Le bicarbonate de potasse ne dissout pas la morphine, même quand il est en grand excès, et ne s'oppose pas à sa solution dans l'éther.

Influence de la rapidité de la décantation.

En prenant la précaution indiquée ci-dessus il faut encore décanter rapidement; si l'on attend, la morphine se précipite et l'éther évaporé ne donne plus de résidu.

J'ai opéré avec l'ammoniaque, la potasse, le bicarbonate de potasse, et en décantant rapidement j'ai eu un abondant résidu de morphine, tandis qu'en décantant au bout de quelques minutes l'évaporation ne donnait plus rien.

2

Si l'on ajoute de l'ammoniaque à une solution de morphine, il ne se produit d'abord aucun trouble; ce n'est qu'au bout d'un certain temps que la liqueur devient de plus en plus opaque. L'agitation aide à la formation de ce précipité qui, examiné au microscope avec un grossissement de 400 diamètres, est formé, même quand on a agité tout le temps, de prismes parfaitement réguliers terminés par des biseaux. Il faut donc profiter du moment où les cristaux ne sont pas encore formés pour agiter avec l'éther, et l'on comprend que l'éther puisse difficilement dissoudre les cristaux.

Si, après avoir agité l'éther, on décante aussitôt, la morphine ne tarde guère à se déposer sous forme de cristaux peu réguliers, fendillés et recouverts d'aspérités.

Je croirais assez volontiers que c'est l'eau contenue dans l'éther qui détermine la précipitation de la morphine.

On peut donc aussi conclure qu'il est très-important de décanter immédiatement l'éther, car si l'on attend, la morphine est précipitée, et l'éther évaporé ne laisse plus de résidu.

En prenant ces deux précautions de décanter rapidement et de ne pas ajouter un excès d'alcali, on retrouve dans une liqueur des quantités excessivement faibles de morphine, et en faisant évaporer l'éther dans une petite capsule de porcelaine, on s'assure facilement au moyen des réactifs de la présence de l'alcaloïde.

J'ai voulu m'assurer de l'influence qu'avait l'alcool contenu dans l'éther du commerce sur la solubilité de la morphine dans ce véhicule.

J'ai préparé de l'éther anhydre (marquant 65° au pèse-éther à la température de 18°) par le moyen suivant qui, s'il n'est pas économique, présente l'avantage de ne pas nécessiter de distillation, et certainement est très-commode quand on a besoin d'une petite quantité d'éther anhydre.

J'ai agité, avec le tiers de son volume d'eau, de l'éther marquant 61°, afin de lui enlever l'alcool qu'il contenait; j'ai versé le tout dans un entonnoir, ce qui m'a permis de séparer l'éther de la liqueur aqueuse. J'ai mis ensuite l'éther en contact avec du chlorure de calcium fondu. J'ai agité; l'eau a été absorbée par le chlorure; l'éther, neutre au papier de tournesol, marquait 65°; c'était donc de l'éther pur.

Un autre traitement semblable au précédent n'a pas fait changer de den-

sité. J'ai évaporé une partie de cet éther et il n'a laissé aucun résidu.

Voici maintenant les expériences que j'ai faites pour vérifier si l'alcool contenu dans l'éther était la seule cause de la solubilité de la morphine.

1° 30 grammes d'éther anhydre ont été mis en contact avec $0^{gr.},10$ de morphine pure et pulvérisée. Au bout de quelques jours, j'ai pris 20 grammes de ce liquide et fait évaporer. J'ai eu $0^{gr.},005$ de morphine, quantité très-suffisante pour préparer des cristaux et faire les réactions.

Une autre expérience m'a donné, pour 20 grammes d'éther anhydre, $0^{gr.},006$ de morphine.

2° J'ai dissous $0^{gr.},10$ de morphine dans l'acide acétique, ajouté un très-léger excès d'ammoniaque, de l'éther anhydre et décanté rapidement; 20 grammes d'éther m'ont donné $0^{gr.},015$ de morphine.

On voit donc que la morphine est soluble dans l'éther anhydre, mais qu'elle l'est bien plus au moment de sa précipitation.

Dans une autre expérience faite en dissolvant la morphine dans l'acide tartrique; 20 grammes d'éther anhydre m'ont fourni $0^{gr.},020$ de morphine.

3° J'ai ensuite fait un mélange de 60 grammes d'éther anhydre et 8 grammes d'alcool à 92°. J'ai dissous $0^{gr.},10$ cent. de morphine dans de l'acide acétique, saturé par l'ammoniaque et ajouté de l'éther alcoolique. 20 grammes de cet éther, évaporés, ont donné $0^{gr.},030$ de morphine.

Une seconde opération a donné des résultats parfaitement concordants.

4° J'ai agité 60 grammes d'éther anhydre avec un excès d'eau, et séparé l'éther.

Cet éther aqueux a été mis en contact avec $0^{gr.},10$ de morphine pure et pulvérisée; la morphine au lieu de rester à l'état pulvérulent comme dans l'éther anhydre ou alcoolique, s'est aussitôt réunie en flocons; j'ai filtré après quelques jours, évaporé, et trouvé des traces de morphine à peine visibles, peut-être un demi ou nu quart de milligramme pour 30 grammes de liquide.

On pourrait m'objecter qu'en décantant rapidement j'enlève de l'eau chargée de morphine et mélangée momentanément à l'éther; il est facile

de répondre qu'on ne s'expliquerait pas alors pourquoi l'on n'obtient pas de résidu en agitant l'éther avec un excès de potasse ou d'ammoniaque ou même avec de l'eau contenant seulement de l'acide tartrique. Il faut donc admettre qu'il y a solution momentanée et que la précipitation a lieu ensuite, peut-être par hydratation de la morphine.

Je terminerai par une observation : l'éther chargé de morphine et décanté immédiatement ne la laisse déposer qu'au bout de quelque temps, tandis que si l'on agite le tube qui contient l'eau et l'éther chargé de morphine, on voit rapidement se rassembler un précipité floconneux qui occupe la surface de séparation des liquides, et l'éther décanté et évaporé ne donne plus de résidu de morphine.

De toutes ces expériences sur la solubilité de la morphine, je crois pouvoir conclure :

1° Que la potasse et l'ammoniaque en excès s'opposent à ce que l'éther enlève la morphine à la solution aqueuse qui la contient; 2° qu'il faut décanter rapidement; 3° que l'éther anhydre dissout la morphine; 4° que l'alcool ajouté à l'éther anhydre aide à la solution, et qu'il serait avantageux d'employer un semblable mélange dans les recherches toxicologiques; 5° que la morphine est environ trois fois plus soluble dans l'éther anhydre quand elle vient d'être récemment précipitée; 6° que l'éther saturé d'eau dissout des traces de morphine à peine appréciables; 7° qu'il serait possible d'extraire toute la morphine contenue dans un liquide en opérant d'abord comme nous l'avons indiqué, reprenant la liqueur aqueuse, acidulant très-légèrement par l'acide acétique, traitant par l'ammoniaque et l'éther, et recommençant le traitement jusqu'à ce que l'on n'obtienne plus de morphine.

Maintenant que nous avons vu comment on sépare la morphine, nous allons passer aux moyens de la caractériser, soit par ses propriétés physiques, soit par ses réactions.

Une donnée importante, c'est la cristallisation.

Celle de la morphine appartient au troisième système cristallographique, celui du prisme droit à base rectangle. On peut employer divers procédés pour l'obtenir cristallisée.

On met une goutte d'alcool concentré sur le résidu, on abandonne à l'é-

vaporation spontanée, on obtient ainsi des aiguilles et des prismes assez bien définis.

J'ai eu également de fort jolis cristaux en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque et en abandonnant à l'évaporation spontanée. La morphine se dissout assez facilement dans l'ammoniaque, et ce procédé, qui n'empêche pas d'essayer la cristallisation dans l'alcool quand l'ammoniaque est évaporée, présente l'avantage de donner une preuve de plus que l'alcaloïde examiné est de la morphine.

Si la quantité de morphine est suffisante et l'évaporation très-lente, on obtient quelquefois des octaèdres présentant, à la place des angles du sommet, une facette plus ou moins grande. J'ai obtenu aussi des résultats très-beaux en acidulant la liqueur et en saturant par le bicarbonate de potasse. Sur une plaque de verre, l'évaporation est rapide et l'on a des prismes tronqués.

En opérant sur des quantités suffisantes dans un verre à expérience, ou mieux encore dans un tube fermé à une de ses extrémités, l'évaporation est moins rapide, et les cristaux sont encore mieux définis.

On voit au microscope des octaèdres de toute forme, quelques hexagones, des prismes droits rectangulaires parfaitement réguliers; la hauteur des prismes varie beaucoup de manière à former, tantôt des prismes très-élevés, tantôt des prismes se rapprochant de la forme cubique; j'en ai vu qui étaient des cubes parfaits, d'autres formaient des lamelles rectangulaires très-larges et peu épaisses.

Réactions.

Les réactions sont tellement délicates, quand il s'agit des alcaloïdes, qu'on ne saurait entrer dans trop de détails, et lorsque l'on veut répéter les expériences, les livres classiques sont généralement insuffisants.

Prenons pour exemple la réaction de l'eau chlorée, du cyanoferrure de potassium et de l'ammoniaque sur la quinine. J'ai eu beaucoup de difficultés pour arriver à être sûr de cette réaction.

En opérant comme je le fais, les personnes les plus inexpérimentées sont sûres de déceler la présence de la quinine dans une liqueur contenant 0gr.,10

de sulfate de quinine par 100 gr. d'eau, et la réaction est encore parfaitement évidente avec 0,05 centigr. par 100 gr. Comme il me faut seulement une goutte et même moins pour faire la réaction, et qu'il est très-facile de concentrer les liqueurs, on voit qu'elle est très-sensible. Je prends une goutte de liqueur quinique, j'ajoute une goutte d'acide sulfurique au 1/10, une goutte de chlorure de chaux des pharmacies, j'étends le tout en couche assez mince sur l'assiette où je fais la réaction, et au milieu je mets une goutte de solution concentrée de cyanoferrure de potassium, de sorte que le milieu seulement contienne du cyanoferrure; puis sur le bord du liquide ainsi préparé une goutte d'ammoniaque. Dès que l'ammoniaque est en contact avec la liqueur quinique qui contient seulement du chlore, elle lui communique une belle coloration verte, et quand elle arrive à la partie qui contient du cyanoferrure elle donne lieu à une coloration rouge ou rose.

Ces deux couleurs verte et rose juxtaposées ne peuvent laisser aucun doute sur la présence de la quinine dans la liqueur examinée. Du reste, je n'ai pas vu que la réaction avec le cyanoferrure de potassium fût beaucoup plus sensible que la réaction avec le chlore et l'ammoniaque.

De même, avec la morphine, on s'exposerait à de singuliers mécomptes en ajoutant de l'acide nitrique ou du perchlorure de fer à une solution plus ou moins étendue de morphine.

Il est très-important, dans une recherche toxicologique, d'être sûr de ses réactions; car, si l'on n'a pas une grande habitude, lorsque le poison isolé est en faible quantité, il suffit d'une réaction manquée pour faire perdre le fruit d'une opération bien conduite jusqu'alors.

Si à une solution de morphine on ajoute de l'acide azotique, on obtient une coloration jaune qui n'a rien de caractéristique.

Si à une solution de morphine on ajoute du perchlorure de fer, la couleur bleue apparaîtra seulement si les deux liquides sont convenablement concentrés.

Quant à la réaction de l'acide iodique sur la morphine, elle est plus caractéristique que les autres dans le cas où cet alcaloïde est en solution, mais elle est encore plus appréciable à un certain degré de concentration.

Le procédé de Stass donne la morphine à l'état de pureté, et il faut la dessécher complétement afin d'évaporer les dernières parcelles d'ammoniaque qui précipiteraient du sesquioxyde de fer.

C'est sous cet état que toutes les réactions se feront avec le plus de facilité et de certitude.

Acide nitrique.

En mettant une goutte d'acide nitrique concentré en contact avec un cristal de morphine, on le voit prendre une coloration rouge de sang et disparaître dans l'acide nitrique. Un résidu de morphine amorphe prend également une coloration rouge de sang, et une solution même concentrée donne seulement une teinte jaune rougeâtre plus ou moins foncée. Cette couleur rouge de sang passe au jaune par le protochlorure d'étain, tandis que la brucine et la strychnine impure, contenant de la brucine, qui se colorent également en rouge de sang par l'acide nitrique, passent au violet par le protochlorure d'étain.

Réaction du perchlorure de fer.

Le perchlorure de fer, ajouté à une solution de morphine, donne très-difficilement la coloration bleue, mais la réaction a toujours lieu quand la morphine est desséchée ou cristallisée. On trouve dans toutes les pharmacies une solution de perchlorure de fer à 30°. Si l'on ajoutait cette solution à de la morphine amorphe ou cristallisée, on obtiendrait une coloration verte provenant du mélange de la couleur jaune du perchlorure de fer et de la couleur bleue produite; de petites quantités de morphine pourraient échapper; c'est la raison pour laquelle il faut employer une solution plus étendue. Celle qui m'a donné la plus belle couleur est préparée avec :

Perchlorure de fer à 30°.	1 gr.
Eau distillée.	14 gr.

La teinte est encore plus nette avec un sel neutre de morphine qu'avec la morphine elle-même, car cet alcaloïde détermine la précipitation d'une petite quantité de sesquioxyde de fer.

Pour constater la présence de la morphine au moyen du perchlorure de fer, on fera donc évaporer à siccité la solution éthérée, puis on ajoutera une ou plusieurs gouttes d'acide chlorhydrique au dixième et l'on évaporera de nouveau jusqu'à siccité : c'est sur le chlorhydrate qu'on ajoutera une goutte de la solution étendue de perchlorure de fer.

Il est généralement inutile de prendre cette précaution, car la couleur bleue, pour être moins nette avec la morphine, ne s'en produit pas moins.

Cette réaction est précieuse et elle permet de constater la présence d'une très-faible quantité de morphine.

Réaction de l'acide iodique.

Sérullas, auquel on doit cette réaction, avait constaté qu'une liqueur contenant de la morphine et à laquelle on ajoutait de l'acide iodique se colorait en rouge en même temps que l'iode était mis en liberté.

On avait trouvé que plusieurs matières animales se comportaient comme l'acide iodique; cette réaction était donc considérée comme peu concluante. Mais dans ces derniers temps, M. Lefort a fait les observations suivantes :

« Lorsque les matières organiques décomposent l'acide iodique, l'iode « est mis à nu, et si l'on ajoute de l'ammoniaque, le mélange se décolore « complétement.

« Au contraire, la morphine qui se décompose par l'acide iodique en se « colorant en rouge ou en brun, acquiert une intensité de coloration beau- « coup plus grande si l'on ajoute de l'ammonique caustique. »

On savait auparavant que l'iode était mis en liberté, et l'addition d'ammoniaque paraissait devoir décolorer les liqueurs.

J'ai répété l'expérience de M. Lefort et obtenu les mêmes résultats; mais je crois devoir ajouter une explication que je n'ai pas vue dans son mémoire :

1° J'ai pris une goutte de solution étendue de morphine et j'ai ajouté une goutte de solution étendue d'acide iodique.

2° Une goutte de la même solution de morphine et un cristal d'acide iodique. La coloration a été la même dans les deux cas, et après très-peu

de temps les liqueurs ne contenaient plus d'iode libre, puisqu'elles ne bleuissaient pas au contact de l'amidon.

J'ai pris ensuite une goutte de solution de morphine, à laquelle j'ai ajouté de l'empois d'amidon, puis une goutte de solution étendue d'acide iodique; aussitôt la liqueur a été colorée en bleu très-foncé.

A une solution de morphine, j'ajoute de l'acide iodique et je touche aussitôt avec le bout d'une baguette trempée dans le mélange un peu d'empois d'amidon.

Je vois se manifester une coloration bleue très-marquée; on recommence, et l'on voit très-rapidement la coloration diminuer jusqu'à ce que le liquide n'ait plus d'action sur l'empois d'amidon.

Si l'on prend une solution concentrée de morphine et une solution étendue d'acide iodique, les mêmes phénomènes se produisent et bientôt les liqueurs ne contiennent plus d'iode libre.

En résumé, quelle que soit la quantité d'acide iodique et de morphine en solution, il se forme toujours une quantité de la nouvelle substance suffisante pour absorber l'iode momentanément mis en liberté, de sorte qu'après quelques secondes les liqueurs ne contiennent plus d'iode libre.

DEUXIÈME PARTIE.

DOSAGE DE LA MORPHINE.

Le dosage de la morphine est une question d'une grande importance ; il est nécessaire, en effet, que les médecins puissent compter sur l'énergie des médicaments qu'ils emploient, et l'on sait que l'opium de Smyrne, le seul qui doive être employé pour les préparations pharmaceutiques, contient depuis 2 à 3 pour 100 de morphine jusqu'à 17 et 18 pour 100.

Je n'insisterai pas sur ces différences qui proviennent de l'eau qu'il renferme, de la manière dont il a été préparé, du lieu et du moment de la récolte ; mais après s'en être préoccupé, on a cherché le remède et on a cru le trouver, en disant de n'employer que de l'opium contenant une quantité déterminée de morphine.

Dans la dernière partie de cette thèse, j'exposerai les raisons qui me font préférer une mesure plus radicale : l'emploi de la morphine pure ou à l'état de sel.

On pourrait encore se servir seulement, pour les préparations, de l'opium renfermant de 7 à 11 pour 100 de morphine par exemple. Les médecins prévenus sauraient dans quelles limites varient ces médicaments, ce qui écarterait une partie des inconvénienis; mais je trouve qu'un médecin, ayant l'habitude de donner à un malade une dose de laudanum préparé avec de l'opium à 7 pour 100 et qui, sans transition, continuera cette dose, quand le laudanum sera renouvelé avec de l'opium à 11 pour 100, s'exposera à des accidents fâcheux.

Quant à ajouter de la morphine aux opiums qui n'en contiennent pas assez, c'est tourner la question, et si l'opium contient d'autres principes actifs que la morphine et la codéine, il serait déplorable de consacrer l'usage d'opiums de qualité inférieure.

D'ailleurs les propriétés physiques de ce médicament mettent le pharmacien à l'abri de la fraude, et s'il était permis de le manipuler, il n'y aurait plus de contrôle.

La mesure fixant les deux limites de la quantité de morphine que devraient contenir les opiums employés en pharmacie serait encore ce qu'il y aurait de mieux, tant que l'on emploierait pour les préparations pharmaceutiques l'opium en nature.

Le pharmacien consciencieux doit donc doser les opiums qu'il reçoit.

Le procédé de dosage, le plus généralement adopté, est celui de Guillermond, qui permet d'obtenir la morphine à l'état cristallin.

On traite 15 grammes d'opium par 60 grammes d'alcool à 71 ; on passe à travers un linge; on triture le résidu avec 40 autres grammes du même alcool; on passe et l'on exprime. Ses liqueurs, filtrées si cela est nécessaire, sont versées dans un flacon, à large ouverture, contenant 4 grammes d'ammoniaque.

Le lendemain, le vase renferme des cristaux gros et colorés en jaune; c'est de la morphine; des cristaux petits et blancs, c'est de la narcotine; une certaine quantité de résine salit le mélange.

On enlève, par décantation, la narcotine qui est plus légère, ainsi que la résine, et la morphine est recueillie sur un filtre, séchée et pesée.

Comme l'a déjà prouvé M. Reveil, la proportion d'alcool à 71 employée est trop faible et je m'en suis assuré à plusieurs reprises; je traitais cinq fois : la première, avec 40 grammes d'alcool à 71°; les quatre dernières, avec 20 grammes, et le cinquième traitement, mis à part, donnait une quantité de morphine qui ne pouvait être négligée.

L'opium contient de la résine qui est immédiatement précipitée lorsque l'on ajoute de l'ammoniaque dans une solution aqueuse ; cette résine détermine la précipitation rapide de la morphine.

Dans le procédé de Guillermond, au contraire, elle est maintenue en solution dans l'alcool à 71, et la morphine se déposant lentement, cristallise. Avec une solution aqueuse d'opium, qui renferme moins de résine, on arrive au même but en ajoutant moins d'alcool.

Lorsque les cristaux de morphine sont gros, la décantation est possible, et cependant, après plusieurs lavages, les cristaux de morphine, examinés au microscope, présentent sur leurs faces une assez grande quantité de cristaux de narcotine, mais lorsque les cristaux de morphine ne sont pas beau-

coup plus gros que ceux de narcotine, la décantation enlève de la morphine et il est indispensable d'avoir recours à un autre moyen de séparation.

Le procédé par l'éther est coûteux, difficile, présente de graves inconvénients, si l'on fait chauffer l'éther, et exige des traitements très-nombreux; il faut employer de l'éther ne contenant pas d'alcool; l'éther saturé d'eau pourrait servir, puisqu'il ne dissout pas de morphine.

On emploie généralement une solution de potasse au vingtième, mais la potasse dissout, en même temps que la morphine, la résine qui a été précipitée. C'est une cause d'erreur facile à écarter; en effet, si la séparation de la narcotine présente quelques difficultés, celle de la résine n'en présente aucune; elle est très-légère et reste facilement en suspension. La morphine et la narcotine sont ensuite recueillies sur un filtre, séchées et pesées.

On prend la moitié ou les trois quarts des cristaux pulvérisés et l'on traite par la potasse au vingtième; la narcotine est reçue sur un filtre, lavée, séchée et pesée, et par différence on a la quantité de morphine.

Je préfère employer l'ammoniaque qui permet d'obtenir par évaporation la morphine cristallisée et de faire un dosage direct, ce qui est toujours préférable.

12 grammes d'ammoniaque du commerce suffisent pour dissoudre 0$^{gr.}$,10 de morphine. La solution de la morphine est immédiate, l'ammoniaque ne dissout pas de narcotine, et, par évaporation, donne de très-beaux cristaux.

Le procédé de Guillermond ne m'a pas donné des résultats comparables en opérant sur le même opium. J'attribue cette différence aux causes d'erreurs qu'il comporte :

1° Une solution ammoniacale, exposée à l'air, retient fortement les dernières parties d'ammoniaque qui maintiennent de la morphine en solution;

2° Il y a une perte assez considérable par le linge et le filtre et les lavages sont impossibles à cause de la petite quantité de liquide.

3° J'ai examiné avec soin la solubilité de la morphine dans l'alcool à 71°.

30 grammes d'alcool à 71° dissolvent 0$^{gr.}$,10 de morphine; par conséquent, il reste dans les eaux mères, du traitement de Guillermond, environ

0gr.,30 de morphine, ce qui est une erreur considérable. J'ai examiné si l'ammoniaque était une cause de précipitation. C'était peu probable, puisque l'ammoniaque elle-même dissolvait la morphine; le résultat a répondu à mon attente. 0gr.,10 de morphine ont été dissous dans 35 grammes d'alcool à 71° acidulés par l'acide acétique : on a saturé par l'ammoniaque, et, après trois jours, il n'y avait pas de précipité formé; j'ai ensuite ajouté un excès d'ammoniaque et il ne s'est pas déposé de cristaux.

Il serait donc utile d'abaisser, s'il est possible, le degré alcoolique du dissolvant où se fait la précipitation. Je crois qu'en épuisant par l'eau, il n'y a plus lieu d'employer autant d'alcool, et, en effet, en ajoutant à des liqueurs aqueuses concentrées leur poids d'alcool à 94°, la précipitation se fait très-bien ; il n'y a plus de résine, et, en général, pas ou peu de narcotine qui est retenue par la résine. On obtient ainsi, de prime abord, des cristaux blancs. On traite par l'ammoniaque, et par évaporation on a la morphine très-blanche et parfaitement cristallisée.

Pour éviter les pertes par le linge et par le filtre, j'emploie le procédé suivant :

Je délaye parfaitement 10 grammes d'opium dans 50 grammes d'eau, de manière à amener le mélange à faire une pâte claire, sans grumeaux, ce qui est toujours possible avec un peu d'attention ; le tout, réuni dans une capsule, doit peser 60 grammes.

On ramène à ce poids, s'il y a eu évaporation, en ajoutant de l'eau, et, au bout d'un quart d'heure de contact, on filtre. Des liqueurs claires, on prend 30 centimètres cubes, par exemple, et comme le volume total du liquide était de 50 centimètres cubes, on aura la proportion :

$$\frac{50}{30} = \frac{\text{morphine totale}}{\text{morphine obtenue}}.$$

C'est à ces 30 gr. que l'on ajoute 30 gr. d'alcool à 94°. La liqueur est saturée par l'ammoniaque, et le lendemain on a des cristaux qui se dissolvent presque totalement dans l'ammoniaque. On évapore et l'on obtient la morphine cristallisée.

Un des inconvénients de la méthode de Guillermond, c'est le temps nécessaire pour une opération. Il faut au moins deux jours; j'ai essayé di-

vers moyens de dosage plus expéditifs, et je crois utile de rapporter ici le résultat de mes expériences.

Dans tous ces essais, j'ai suivi la marche indiquée précédemment; c'est-à-dire délayer complétement l'opium dans l'eau, filtrer et prendre les deux tiers, par exemple, du volume total.

On précipite par l'ammoniaque, on agite fortement, et, au bout d'une heure, on filtre.

Le précipité, recueilli sur le filtre, séché et pesé, contient à peu près toute la morphine. Il est indispensable d'agiter, autrement toute la morphine n'est pas précipitée; et les liqueurs filtrées, abandonnées jusqu'au lendemain, laissent déposer des cristaux de cet alcaloïde.

On prend une quantité donnée du précipité; on la traite par l'ammoniaque; la solution est évaporée, et lorsque les liqueurs sont réduites au quart, on reçoit sur un filtre les cristaux formés et qui sont salis par de la matière colorante, On les traite par l'alcool bouillant qui, par évaporation, donne des cristaux presque blancs.

Je me suis également bien trouvé du moyen suivant : avant de dissoudre la morphine par l'ammoniaque, je traite par du chloroforme (environ 15 gr. pour 0gr.,50 de précipité), qui dissout très-peu de morphine et n'en dissout même pas, d'après M. Lepage, de Gisors. On reçoit sur un filtre; la partie insoluble dans le chloroforme se dissout entièrement dans l'ammoniaque qui, par évaporation, donne des cristaux que l'on dissout dans l'alcool bouillant.

En évaporant l'alcool, on obtient la morphine presque blanche. Quelques heures suffisent pour faire ces traitements qui sont d'une application générale. J'ai souvent opéré avec 2 gr. d'opium, et mes résultats étaient supérieurs à ceux que me donnait la méthode de Guillermond.

J'ai fait encore disparaître la cause d'erreur provenant de la solubilité de la morphine dans l'ammoniaque, en précipitant par le bicarbonate de potasse au lieu de précipiter par l'ammoniaque. Ce genre de traitement présente encore l'avantage de donner des liqueurs moins colorées, ce qui est toujours préférable lorsqu'il s'agit d'obtenir des cristaux. Pour empêcher que l'acide carbonique ne retienne de la morphine en solution, on évapore aux deux tiers au bain-marie la liqueur où la précipitation a été

faite. Il n'y a plus alors qu'à tenir compte de la solubilité de la morphine dans l'eau; les essais que j'ai faits m'ont prouvé que 100 gr. d'eau distillée bouillante dissolvent environ 11 ou 12 centigr. de morphine, et que 100 gr. d'eau distillée à 20° en dissolvent 3 centigr.

On sait que la morphine n'est pas précipitée de ses solutions acides par le bicarbonate de potasse, tandis que la narcotine l'est immédiatement.

J'ai fait, sur ce procédé de dosage, quelques essais satisfaisants que je me propose de continuer.

J'acidulais les solutions aqueuses d'opium, et j'ajoutais du bicarbonate de potasse en excès. Les liqueurs, immédiatement filtrées, laissaient déposer, par évaporation au bain-marie, des cristaux de morphine.

Ce qui me faisait chercher un nouveau dosage de la morphine, c'est qu'en essayant des dosages directs dans les laudanum, par la méthode de Guillermond, j'étais arrivé à de mauvais résultats.

30 grammes laudanum de Sydenham fait avec de l'opium à 10 pour 100, évaporés en consistance d'extrait, ont été repris par de l'alcool à 70 degrés et précipités par l'ammoniaque. Au lieu de 400 milligrammes de morphine, j'ai obtenu seulement 47 milligrammes de cristaux fins, aiguillés, qui étaient de la narcotine pure.

30 grammes laudanum de Rousseau, traités de la même manière, n'ont rien laissé déposer le premier et le deuxième jour. Au bout de q uelques jours, j'ai pu recueillir 295 milligrammes au lieu de 850 que contenaient mes 30 grammes de laudanum.

Dans un autre traitement, j'ai évaporé 30 grammes de laudanum de Rousseau et 30 grammes de laudanum de Sydenham; repris par des quantités d'alcool à 70 degrés, proportionnelles aux quantités d'opium, afin de de me mettre dans des conditions du procédé de Guillermond.

Le résultat a été le même que la première fois pour le laudanum de Sydenham, et le traitement du laudanum de Rousseau n'avait pas laissé déposer de cristaux après quatre jours. J'ai étendu les liqueurs, et les cristaux se sont formés rapidement.

Il était donc probable que c'était la densité du liquide qui s'opposait à la précipitation. J'ai pris 10 grammes laudanum de Rousseau et étendu avec

15 grammes alcool à 71 degrés; j'ai obtenu ainsi des quantités presque théoriques de morphine.

Le laudanum de Sydenham a donné les mêmes résultats : ce qui prouve qu'il est nécessaire d'agir sur des liqueurs moins concentrées, si l'on veut que ces dosages réussissent.

Je voulais rechercher s'il y avait de la morphine détruite dans la préparation du laudanum de Rousseau, et je crois que l'on arriverait à le savoir en opérant comme je l'indique ; ou bien, en précipitant par le bicarbonate de potasse, recueillant le précipité sur un filtre et traitant par l'ammoniaque qui dissout la morphine et l'abandonne lorsqu'on évapore les liqueurs. Le dosage des autres préparations d'opium, s'exécutant beaucoup plus facilement que celui du laudanum, je crois inutile de m'y arrêter.

TROISIÈME PARTIE.

DU LAUDANUM DE SYDENHAM.

La formule du laudanum de Sydenham a été donnée par Sydenham, célèbre médecin anglais. Il avoue n'avoir trouvé à ce médicament aucune propriété spéciale, et l'avoir employé exactement dans les mêmes cas que l'opium.

En examinant la composition de la cannelle et du gérofle, on trouve que ces substances renferment une quantité notable de tannin. Les clous de gérofle, d'après Tromsdorff, contiennent 10 pour 100 d'un tannin particulier.

Je me suis demandé si ce corps ne précipitait pas une partie de la morphine de l'opium.

Dans les liqueurs aqueuses, le tannin précipite, en effet, la morphine; je me suis assuré que le tannate de morphine est très-soluble dans les acides, les alcalis et les liqueurs alcooliques. Il restait à savoir si le vin de Malaga était assez alcoolique pour dissoudre le tannate de morphine qui devait se former. J'ai éliminé le safran, qui ne renferme pas de tannin.

Les vins de Malaga contiennent, d'après les analyses consignées dans les auteurs, 15 à 18 p. 100 d'alcool. Croyant trouver un précipité de tannate de morphine et voulant me mettre dans des conditions qui ne pussent laisser aucun doute sur les résultats que j'obtiendrais, j'ai préparé de l'alcool à 20 degrés. Dans 60 grammes de cet alcool à 20 degrés, j'ai fait macérer 8 grammes d'opium; dans 60 autres grammes, 1 gramme de cannelle et 1 gramme de gérofle pulvérisés, et après huit jours de macération, j'ai filtré les deux liquides; 30 grammes de chaque soluté ont été mélangés. J'ai obtenu un précipité assez abondant qui, recueilli sur un filtre, et séché, pesait $0^{gr},250$.

Il s'agissait ensuite de savoir si c'était du tannate de morphine.

Je me trouvais bien dans les conditions du laudanum de Sydenham;

car pour 60 grammes de liquide à 20°, j'avais le tannin correspondant à 0$^{gr.}$,50 de cannelle et 0$^{gr.}$,50 de gérofle.

A cause de l'acide méconique contenu dans l'opium et qui m'aurait donné un précipité rouge avec le perchlorure de fer, il aurait été difficile de s'assurer si les liqueurs contenaient encore du tannin; mais, en ajoutant une nouvelle quantité de liqueur opiacée, je n'obtenais plus de précipité, tandis que l'addition de quelques gouttes de liqueur cannelle-gérofle donnait lieu à un nouveau trouble. J'en ai conclu que tout le tannin était contenu dans le précipité que j'avais recueilli.

Afin de ne pas employer une méthode défectueuse pour séparer la morphine du tannin, j'ai agi comparativement : 0$^{gr.}$,10 de morphine pure, parfaitement cristallisée, ont été dissous et précipités par du tannin. Le précipité a été recueilli, séché, puis dissous dans l'alcool à 92°. Je me suis assuré que les liquides contenaient une quantité notable de tannin, et, en ajoutant de l'oxyde de plomb, récemment précipité, j'ai amené les liqueurs filtrées à ne plus donner de coloration noire avec les sels de fer au maximum. J'ai chauffé jusqu'à ébullition, filtré et évaporé les liqueurs alcooliques au bain-marie; j'ai obtenu de notables quantités de morphine, et l'acide nitrique, l'acide iodique et l'ammoniaque, ainsi que le perchlorure de fer, ne m'ont pas laissé le moindre doute. Le résultat de l'évaporation était de la morphine pure que j'ai traitée par l'acide sulfurique étendu. Le précipité, obtenu en saturant par l'ammoniaque, examiné au microscope, était formé de cristaux. Dans le cas du précipité du laudanum de Sydenham, rien de semblable ne s'est produit. Les liqueurs alcooliques, ne contenant plus de tannin et ayant été évaporées au bain-marie, ont donné un résidu noirâtre, poisseux. Les réactifs n'ont indiqué la présence d'aucune trace de morphine.

Dans la crainte que les réactions ne fussent gênées par les matières étrangères, j'ai traité par l'acide sulfurique étendu et saturé par l'ammoniaque. J'ai obtenu un précipité qui, reçu sur un filtre et séché n'a pas donné les réactions de la morphine.

Ce précipité n'était pas soluble dans l'alcool bouillant; il était presque soluble dans l'eau et très-soluble dans l'alcool à 71°. J'en ai conclu, après avoir essayé les réactions de la narcotine, que c'était une substance conte-

nant beaucoup de gomme et une petite quantité de résine. En traitant par l'éther, comme dans le procédé de Stass, on n'a pu déceler la présence de la morphine.

Voici donc les conclusions que j'ai tirées de cette expérience :

1° Le tannin est entièrement absorbé par la précipitation d'une substance gommo-résineuse contenue dans l'opium et, dès lors, ne peut plus précipiter la morphine contenue dans le laudanum de Sydenham.

2° Ce médicament ne contient pas de tannin.

3° Il représente exactement la quantité de morphine contenue dans l'opium qui entre dans sa composition : car, en faisant macérer du vin de Malaga sur de l'opium, lavant le résidu avec une petite quantité de vin de Malaga, traitant, ensuite, par l'alcool à 71° et agissant comme dans le procédé de Guillermond, je n'ai obtenu aucuns cristaux de morphine, et cependant j'opérais sur 8 grammes d'opium.

D'autres essais sur les résidus du laudanum de Sydenham n'ont pas donné de morphine.

J'ai fait une nouvelle expérience avec de l'alcool à 15°.

0gr.,50 cannelle et 0gr.,50 gérofle ont été mis en contact avec 20 grammes alcool à 15°.

8 grammes opium ont été mis en contact avec 40 grammes alcool à 15°.

Après huit jours, j'ai filtré les deux liqueurs qui, mélangées, ont donné 0gr.,147 de précipité. En le traitant par l'alcool bouillant et l'oxyde de plomb, comme nous l'avons vu précédemment, nous n'avons pas obtenu de morphine.

Par conséquent, entre les deux limites d'alcoolicité des vins de Malaga, les résultats sont les mêmes et le précipité ne contient pas de tannate de morphine.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES PRÉPARATIONS D'OPIUM ET LEUR VALEUR THÉRAPEUTIQUE.

L'opium, comme tous les médicaments énergiques, entre dans la composition d'une foule de préparations : les unes formées par solution dans l'eau ou dans l'alcool, des principes actifs de l'opium, les autres contenant en outre certains corps qui leur sont associés. Tous ces médicaments composés sont-ils utiles ? Les laudanums, en particulier, dont la formule est compliquée, jouissent-ils de propriétés spéciales ?

On ne trouve nulle part de quoi justifier de semblables idées, et tout d'abord, l'illustre auteur du laudanum, Sydenham, déclare qu'il ne considère pas son laudanum comme préférable à l'extrait d'opium des pharmaciens :

« C'est, dit-il, une forme commode, facile pour le dosage, » et il ajoute, dans la suite du même article : « On s'efforce de persuader aux gens crédules que presque toutes les propriétés des préparations opiacées dépendent d'une habile préparation. Cependant ceux qui expérimenteront l'opium pur aussi fréquemment et avec autant de soin que ses préparations trouveront très-peu de différence et seront convaincus que les merveilleux effets de l'opium sont dus à ses vertus naturelles et non à l'habileté de l'opérateur. » Cette déclaration importante est faite par un des hommes qui ont le plus employé et préconisé l'opium ; car Sydenham assure que, sans ce médicament, la médecine serait défectueuse et imparfaite.

Passons au laudanum de Rousseau : je l'ai cherché vainement dans Lemery, et Baumé, en rectifiant sa préparation, afin de l'empêcher de pourrir, dit qu'il sert dans les mêmes cas que le laudanum liquide.

Dans les auteurs modernes, nous verrons que rien ne vient justifier cette réputation faite à des médicaments mal dosés dans le système aujourd'hui adopté et présentant l'inconvénient de subir toutes les variations de composition de l'opium. Ne faut-il pas voir dans ces préparations un vieux reste

des anciennes idées qui avaient amené à faire des mélanges, comme la thériaque, impossibles à préparer et qui devaient nécessairement embrouiller la thérapeutique et l'empêcher de faire un pas en avant.

La fermentation, souvent incomplète, du laudanum de Rousseau, est encore une cause d'erreur ; car la liqueur étant plus ou moins visqueuse, les gouttes seront plus ou moins pesantes.

On emploie rarement la teinture d'opium : l'extrait, au contraire, est très-souvent employé en pilules. Ce serait une excellente forme pharmaceutique, si l'opium ne présentait pas tant de variation dans sa composition.

Je vais essayer de prouver que rien ne s'oppose à ce que l'on remplace l'opium par des solutions titrées de morphine, et citer, à ce sujet, l'opinion des thérapeutistes. On verra, par des expériences sérieuses, que la morphine est mêlée dans l'opium à des substances sans action : il serait étrange que leur association augmentât les effets de la morphine ; il est bien plus probable que cette différence d'action a été mal constatée.

Virey, dans sa quatrième édition, tome Ier, page 432, dit que l'on prépare aussi le vin d'opium composé avec demi-dose d'extrait d'opium, « et qu'il serait peut-être plus exact de remplacer l'opium ou son extrait par un sel de morphine. »

Dans le *Dictionnaire* en trente, on trouve un bel article de M. Guersent sur les propriétés thérapeutiques de l'opium. Il constate que la morphine présente la même action thérapeutique que l'opium. La codéine y étant contenue en petite quantité (environ 1 quinzième de la morphine, d'après l'analyse de M. Mulder), ne peut en rien modifier nos idées.

Selon M. Guersent, elle procurerait un sommeil plus tranquille, mais MM. Trousseau et Pidoux ont expérimenté avec soin cet alcaloïde et n'ont pas obtenu d'autres résultats que ceux produits par une dose moindre de morphine.

M. Bally a donné, à la Pitié, 150, 200, 250 centigrammes de narcotine sans effet appréciable. Un jeune homme de 19 ans en a pris 8 grammes, dans le même jour, et n'a éprouvé que quelques vertiges passagers. M. Bally l'a également essayée en solution dans l'acide acétique, et 2 grammes n'ont produit aucun résultat.

La narcotine en solution huileuse est très-vénéneuse pour les chiens, d'après Magendie, mais n'a pas d'action sensible sur l'homme.

Des expériences de MM. Barbier, Martin Solon sont tout aussi concluantes, et c'est seulement en solution dans l'huile, que la narcotine aurait des propriétés excitantes qui, du reste, viennent encore à l'appui des conclusions auxquelles je veux arriver.

M. Orfila a fait prendre un litre d'eau cohobée et recohobée sur six livres d'opium et n'a obtenu aucun effet.

L'acide méconique et les méconates, ainsi que la résine d'opium, à la dose de 1 gramme, n'ont rien produit.

D'après M. Magendie, la narcéine et la méconine sont également sans action. Il avait proposé de remplacer les gouttes de Rousseau par une solution d'acétate de morphine acidulée par l'acide acétique et à laquelle on ajouterait un gros d'alcool par once.

MM. Trousseau et Pidoux sont encore plus explicites : « Ne serait-il pas « préférable, disent-ils, de substituer l'usage de la morphine ou de ses « sels à celui des préparations opiacées dont la composition est si variable ? »

Et plus loin :

« La morphine, que nous avons expérimentée avec un grand soin et « dont nous avons comparé les effets avec ceux de l'opium, ne nous a « semblé différer en rien de ce dernier. Les mêmes effets ont été produits « par des doses moindres. »

Mais, pour l'usage externe, ils préfèrent les sels de morphine comme plus commodes.

Voilà qui est explicite.

A l'exception de la morphine et de la codéine, tous les corps contenus dans l'opium, pris séparément, n'ont pas d'action calmante ; la narcotine, au contraire, est excitante. Je crois donc tout naturel de faire pour l'opium ce que l'on a fait avec succès pour la noix vomique, la digitale, le quinquina.

Dans certains cas, me dira-t-on, le sulfate de quinine ne peut remplacer le quinquina : C'est lorsque l'on veut un médicament antiputride ou tonique, en même temps qu'antipériodique. Mais cette différence est facile à expliquer : C'est le tannin contenu dans le quinquina qui aide à l'action

du sulfate, dans les cas très-rares où ce dernier est insuffisant. On avait, depuis longtemps, remarqué que le tannin était nécessaire à l'action du quinquina, puisque Berzélius nous apprend qu'il existe, en Suède, une loi exigeant l'essai des quinquinas par les réactifs du tannin et de la quinine, une expérience de seize ans ayant démontré que l'écorce de quinquina la plus efficace est celle qui précipite le plus fortement la gélatine, c'est-à-dire celle qui contient le plus de tannin. Un médecin distingué, auquel je demandais conseil, m'a assuré s'être parfaitement trouvé de l'emploi du tannate de morphine comme antiputride et antipériodique.

Deux médicaments opiacés jouissent, il est vrai, de propriétés thérapeutiques différentes de celles de l'opium : Je veux parler du diascordium et de la thériaque. Il est facile de s'en rendre compte en examinant la composition des substances qui entrent dans leur préparation.

Le diascordium, en particulier, contient une grande quantité de tannin qui agit comme astringent, tandis que l'opium calme localement; et il est probable que le tannin associé à un sel de morphine, ou le tannate de morphine, aurait la même action.

Une observation semblable peut être faite pour la thériaque; quelques substances aromatiques et astringentes unies à l'opium, voilà, en résumé, la thériaque, et il serait à souhaiter que le nouveau Codex réduisît sa formule aux seules substances vraiment utiles. Du reste, il est probable que le tannin des roses rouges, du *Cassia lignea* et de la cannelle a formé, avec la morphine, du tannate de morphine dont l'action thérapeutique est toute différente.

Je terminerai par une remarque que me suggèrent l'examen de diverses observations cliniques, et les expériences dont j'ai été témoin pendant mon internat dans les hôpitaux.

En général, l'opium est administré en pilules, et les sels de morphine en solution; l'action, lente et successive dans le premier cas, est, au contraire, rapide dans le second, et peut exciter au lieu de calmer. Si l'on veut faire des expériences concluantes, il faut se placer dans les mêmes conditions, et administrer de la morphine et de l'extrait d'opium en solution ou ces deux médicaments en pilules.

Les pavots étant soumis à des causes de variation encore plus grandes

que l'opium, le sirop diacode devrait être également rayé du nouveau Codex, et remplacé par un sirop de morphine dix fois moins actif que celui qui y est actuellement inscrit. Pour éviter les erreurs, le plus concentré serait coloré en rouge.

En résumé, il me semble que des expériences comparatives sérieuses devraient être faites de nouveau sur la morphine d'une part; sur l'opium et ses préparations pharmaceutiques, d'autre part. Si ces expériences étaient concluantes, elles permettraient de remplacer des médicaments de composition variable par des médicaments parfaitement dosés.

On pourrait également essayer s'il ne serait pas avantageux de substituer au diascordium et à thériaque un mélange de tannin et d'un sel de morphine ou le tannate de morphine qui, soluble dans les acides et les alcalis, serait, à coup sûr, dissous dans les liquides acides ou alcalins de l'économie.

Paris. — Imprimé par E. Thunot et Cie, 26, rue Racine

SYNTHÈSES
DE PHARMACIE
ET DE CHIMIE

PRÉSENTÉES ET SOUTENUES A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE,

le samedi 12 juillet 1862,

Pour obtenir le titre de pharmacien de 1re classe,

PAR ÉTIENNE-ARTHUR PETIT,

NÉ A ISSOUDUN (INDRE).



PARIS.

E. THUNOT ET Ce, IMPRIMEURS DE L'ECOLE DE PHARMACIE,
RUE RACINE, 26, PRÈS DE L'ODÉON.

—

1862

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE.

ADMINISTRATEURS.

MM. Bussy, Directeur.
Guibourt, Secrétaire, Agent comptable.
Chatin, Professeur titulaire.

PROFESSEUR HONORAIRE.

M. Caventou.

PROFESSEURS.

MM. Bussy	Chimie inorganique.
Berthelot	Chimie organique.
Lecanu, Chevallier	Pharmacie.
Guibourt	Histoire naturelle des médicaments.
Chatin	Botanique.
Valenciennes	Zoologie.
Gaultier de Claubry	Toxicologie.
Buignet	Physique.

PROFESSEURS DÉLÉGUÉS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE.

MM. Moquin-Tandon.
Regnauld.

AGRÉGÉS.

MM. L. Figuifr.
Reveil.
Lutz.
L. Soubeiran.

MM. Riche.
Bouis.
Grassi.

Nota. *L'École ne prend sous sa responsabilité aucune des opinions émises par les candidats.*

SYNTHÈSES
DE PHARMACIE ET DE CHIMIE

PRÉSENTÉES ET SOUTENUES A L'ÉCOLE DE PHARMACIE.

SIROP DE RHUBARBE COMPOSÉ.

(*Sirop de Chicorée composé.*)
SYRUPUS CUM RHEO COMPOSITUS.

♃ Racine de Rhubarbe (*Rheum palmatum*). . .	60
Racine sèche de Chicorée (*Cichorium intybus*). .	60
Feuilles sèches de Chicorée (*Cichorium intybus*). .	90
—— de Fumeterre (*Fumaria officinalis*). . .	30
—— de Scolopendre (*Scolopendrium officinarum*). .	30
Baies d'Alkékenge (*Physalis Alkekengi*).	30
Cannelle (*Laurus cinnamomum*) concassée et dépoudrée.	5
Santal citrin (*Santalum album*) râpé et dépoudré.	5
Sirop simple (*Syrupus simplex*).	1500

Cassez la rhubarbe par morceaux, versez dessus 500 grammes d'eau à 80 degrés; laissez infuser pendant douze heures; passez avec une légère expression, et conservez la liqueur au frais.

Mettez alors le résidu de rhubarbe dans un bain-marie avec la racine de chicorée concassée, les feuilles incisées et les baies d'Alkékenge ouvertes; versez-y 1500 grammes d'eau bouillante; après vingt-quatre heures d'infusion passez avec expression; décantez la liqueur et filtrez-la; mélangez-la au sirop, et faites évaporer à l'ébullition; sur la fin ajoutez la première infusion de rhubarbe, et faites évaporer jusqu'à ce que le sirop marque 30°; passez-le bouillant, et recevez-le dans un bain-marie, dans lequel vous aurez mis un nouet contenant la cannelle et le santal citrin; couvrez le bain-marie; au bout de douze heures retirez le nouet, et mettez le sirop en bouteilles.

TABLETTES D'IPÉCACUANHA.

TABELLÆ CUM IPECACUANHA.

℞ Poudre d'Ipécacuanha (*Pulvis Ipecacuanha*). . 10
Sucre très-blanc en poudre (*Pulvis Sacchari albissimi*). 490
Mucilage de Gomme adragante à l'eau de Fleurs d'Oranger (*Mucago de Gummi tragacanthâ et Aquâ Naphe*). . . . . Q. S.

Mêlez la poudre d'Ipécacuanha au sucre; ajoutez le mucilage et pétrissez à la main pour obtenir une pâte que vous diviserez en tablettes de 50 centigrammes. Chaque tablette contiendra 1 centigramme de poudre d'Ipécacuanha.

EXTRAIT DE QUINQUINA MOU.

EXTRACTUM MOLLE KINÆKINÆ.

℞ Quinquina gris (*Cinchona condaminea*). 500
Eau distillée (*Aqua stillatitia*). 3000

Concassez le quinquina et faites-le bouillir dans l'eau pendant un quart d'heure, passez; faites bouillir le résidu pendant un quart d'heure dans trois autres litres d'eau, passez encore, réunissez les liqueurs, et évaporez-les à la chaleur du bain-marie en consistance d'extrait.

EMPLATRE DIACHYLON GOMMÉ.

EMPLASTRUM DIACHYLUM GUMMATUM.

℞ Emplâtre simple (*Emplastrum simplex*). . . 1000
Cire jaune (*Cera flava*). 64
Poix blanche (*Pix alba*). 64
Térébenthine du Mélèze (*Terebenthina Laricis*). . 64
Gomme-résine ammoniaque (*Gummi-resina ammoniacum*). 21
—— Bdellium (*Bdellium*). 21
—— Galbanum (*Galbanum*). 21
—— Sagapénum (*Sagapenum*). 21

Faites liquéfier l'emplâtre simple avec la cire; d'autre part faites liquéfier également la poix avec la térébenthine; passez ce dernier mélange et ajoutez-le au premier; versez ensuite dans la masse emplastique et incorporez par l'agitation les gommes-résines qui auront été préalablement dissoutes dans l'alcool à 21° Cart. (56° cent.), puis ramenées par la distillation et l'évaporation en consistance de miel épais. Quand l'emplâtre sera suffisamment refroidi, roulez-le en magdaléons.

TEINTURE ÉTHÉRÉE DE DIGITALE POURPRÉE.

TINCTURA ÆTHEREA DE DIGITALE PURPUREA.

℞ Poudre de feuilles de Digitale pourprée (*Pulvis digitalis purpureæ*). 30
Éther sulfurique (*Æther sulfuricus*). . 120

Traitez la poudre de digitale par l'éther dans un entonnoir à déplacement; renfermez le liquide éthéré dans un flacon bien bouché, conservez-le pour l'usage.

OXYDE DE ZINC SUBLIMÉ.

(*Fleurs de Zinc.*)

OXYDUM ZINCICUM IGNE PARATUM.

℞ Zinc du commerce (*Zincicum venale*). . . . 600

Faites-le fondre dans un creuset d'une grande capacité. Portez la température au rouge blanc; recouvrez incomplétement le creuset avec son couvercle, de manière à laisser accès à l'air. Une portion du zinc s'oxydera en se volatilisant, et viendra se déposer dans la partie supérieure du creuset sous la forme de flocons lanugineux.

Lorsque la quantité d'oxyde formé sera assez considérable, on l'enlèvera à l'aide d'une petite cuiller de fer ou d'un morceau de

fil de fer disposé en forme de fourchette ; on le laissera refroidir, puis on l'enfermera pour l'usage.

Il faut dans cette opération éviter de découvrir trop complétement le creuset, la majeure partie de l'oxyde se répandrait dans l'air en petits filaments blancs. Lorsqu'on a enlevé avec l'oxyde un peu de métal non oxydé, ce dernier brûle avec une légère flamme après sa sortie du creuset, et maintient l'oxyde en incandescence pendant quelques instants ; dans ce cas l'oxyde retient toujours quelques particules métalliques non oxydées ; il est moins blanc et plus dense.

Il arrive fréquemment que les premières portions d'oxyde qui se produisent sont colorées en jaune rougeâtre ; on doit les mettre de côté et ne conserver le produit que lorsqu'il est parfaitement blanc.

L'oxyde de zinc doit être entièrement soluble sans effervescence dans l'acide chlorhydrique. Cette dissolution doit donner avec l'ammoniaque un précipité complétement soluble dans un excès d'ammoniaque.

SOUDE CAUSTIQUE LIQUIDE.

(*Lessive des Savonniers.*)

OXIDUM SODICUM AQUA SOLUTUM.

℞ Carbonate de Soude cristallisé (*Carbonas sodicus in cristallos concretus*)	1000
Chaux vive (*Oxydum calcicum*)	400
Eau (*Aqua*)	6000

Éteignez la chaux ; délayez-la dans l'eau, de manière à obtenir un lait bien homogène ; ajoutez-y le carbonate de soude, et faites bouillir le mélange pendant une demi-heure dans une marmite de fer, en ayant soin d'agiter continuellement et d'ajouter de l'eau pour remplacer celle qui s'évapore.

Jetez le tout sur un carré de toile très-propre et non coloré, recueillez le liquide clair, lavez le résidu ; réunissez l'eau de lavage au premier liquide, et évaporez rapidement le tout dans une bassine d'argent ; desséchez complétement le produit ; faites-le entrer en fusion, en augmentant suffisamment la température, et coulez le liquide dans une large bassine ou sur une plaque métallique où il se refroidira.

En dissolvant cette *soude caustique solide*, dans suffisante quantité d'eau pour que la dissolution froide marque 36° à l'aréomètre de Baumé, laissant déposer et décantant la liqueur claire, vous aurez la *soude caustique liquide* ou *lessive des savonniers.*

Elle doit être conservée dans des flacons exactement bouchés.

ACIDE BENZOÏQUE SUBLIMÉ.

(*Fleurs de Benjoin.*)

ACIDUM BENZOICUM SUBLIMATIONE PARATUM.

℞	Benjoin larmeux (*Balsamum Benzoicum*). . .	500
	Sable fin (*Arena tenuis*).	500

Réduisez le benjoin en poudre grossière, mélangez-le exactement avec le sable; mettez le mélange dans une terrine qui puisse supporter l'action de la chaleur; recouvrez celle-ci avec une terrine de même forme, mais non vernissée, et percée, à la partie supérieure, d'un petit trou pour le dégagement des vapeurs non coercibles. Les deux vases étant bien ajustés l'un sur l'autre, et les jointures fermées avec des bandes de papier collé, placez sur un feu modéré la terrine inférieure, de manière à ce que le fond seulement soit exposé à l'action de la chaleur pendant une heure environ; laissez refroidir et délutez. L'acide qui sera condensé, sous forme de longues aiguilles blanches à la surface de la terrine supérieure, sera recueilli avec soin et renfermé dans un bocal à large ouverture.

On est guidé dans la conduite de l'opération par les vapeurs qui se dégagent par l'ouverture pratiquée à la terrine supérieure. Lorsqu'elles sont abondantes, épaisses, piquantes, on ralentit le feu; on l'active au contraire lorsqu'elles sont peu apparentes. Le résidu de l'opération est remis en poudre et chauffé de nouveau; il fournit une seconde quantité d'acide benzoïque; on doit même le reprendre une troisième et une quatrième fois, jusqu'à ce qu'il cesse d'en produire.

L'acide benzoïque ainsi obtenu est quelquefois parfaitement blanc, mais plus ordinairement coloré en jaune par une huile volatile; il est toujours très-odorant. C'est sous cet état qu'on doit l'employer en médecine.

On peut retirer de 1000 parties de benjoin environ 40 d'acide benzoïque.

ACÉTATE DE POTASSE.

(*Terre foliée de Tartre.*)

ACETAS POTASSICUS.

℞	Carbonate de Potasse purifié (*Carbonas potassicus*).	250
	Acide acétique (*Acidum aceticum*). . . .	Q. S.

Dissolvez le carbonate de potasse par petites portions dans l'acide acétique ; agitez le mélange pour faciliter la dissolution ; laissez la liqueur faiblement acide ; filtrez et évaporez dans une bassine d'argent.

Lorsque la liqueur sera arrivée à un certain degré de concentration, vous verrez se former à sa surface une pellicule légère, boursouflée, dont l'épaisseur augmentera successivement ; il faudra la rejeter sur le bord de la bassine à l'aide d'une écumoire ou d'une spatule d'argent. Lorsque le liquide sera entièrement évaporé, laissez encore pendant quelques instants l'acétate de potasse exposé à l'action de la chaleur afin de le bien dessécher, puis enfermez-le encore chaud dans des flacons que vous fermerez hermétiquement.

Quand on opère sur des quantités un peu considérables, il faut, lorsque la dissolution a été évaporée à pellicule, la diviser en petites parties de 500 grammes environ, que l'on évapore séparément à siccité.

Préparé comme il vient d'être dit, l'acétate de potasse doit être blanc, léger, sans odeur d'empyreume, très-déliquescent à l'air ; il ne doit point présenter de réaction alcaline, résultat que l'on obtient en maintenant toujours les dissolutions faiblement acides pendant l'évaporation.

